

# اثر ورزش بر متابولیسم کبدی داروها

دکتر محمدحسن زاده خیاط - دکتر اسکندر مقیمی پور

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

طی تحقیقات گسترده‌ای ثابت شده است که انجام تمرین‌های بدنی مداوم می‌تواند باعث کاهش خطرات قلبی - عروقی و در نتیجه موجب افزایش طول عمر گردد. علاوه بر این، اثر مفید که در دراز مدت حاصل می‌گردد، کاهش وزن بدن، افزایش احساس شادابی و کاهش افسردگی نیز از دیگر دلایل محبوبیت زیاد تمرینات بدنی است که به شکل‌های مختلف مانند ورزش، جنب و جوش و بازی انجام می‌گیرد. از طرف دیگر، نه تنها مصرف داروهای مختلف می‌تواند باعث تغییر کارایی انسان در حرکات ورزشی گردد، بلکه تغییر فعالیت‌های بدنی در یک شخص نیز می‌تواند باعث ایجاد اثرات شدید فیزیولوژیک و بیوشیمیایی در دستگاه قلبی - عروقی، هورمونی و عضلانی وی شود. در مقاله حاضر به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر روی عملکرد سیستم آنزیمی متابولیزه کننده داروها پرداخته می‌شود.

## متابولیسم کبدی داروها

ظرفیت متابولیسم کبدی داروها در هر فرد به تداخلات متقابل پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی بستگی دارد. اختلاف بین این عوامل مسئول تفاوت‌های بین فردی گوناگونی است

که در بیوترانسفورماسیون داروها وجود دارد. مطالعات نشان داده است که عوامل ژنتیکی و یا محیطی بر روی سرعت متابولیسم داروهای مختلف در یک فرد نیز مؤثر بوده و باعث تغییر سرعت متابولیسم داروهای مختلف در شرایط گوناگون می‌گردد. به همین دلیل دستیابی به یک غلظت پلاسمایی مشخص برای یک دارو نمی‌تواند حتماً با موفقیت یا شکست دارودرمانی توأم باشد. همچنین تفاوت‌های بارزی در غلظت حالت پایدار در هر فرد وجود دارد که می‌تواند نتیجه درمان دارویی را تحت تأثیر قرار دهد. یک عامل تعیین‌کننده عمده در این زمینه، تفاوت چشمگیر در ظرفیت متابولیسم کبدی داروها می‌باشد که برای بعضی از داروها تا بیش از صددرصد افزایش نشان می‌دهد. احتمال دارد که تغییر عوامل مربوط به فرد باعث بروز این تفاوت گردد که اصطلاحاً بنام تفاوت‌های درون فردی خوانده می‌شوند. تحقیقات نشان داده است که در مورد داروهایی مانند آنتی‌پیرین و فنیل‌بوتازون که متابولیسم کبدی پایینی دارند، تغییرات متابولیسم آنها در یک فرد اندک می‌باشد، در حالی که در مورد استامینوفن که به‌طور عمده توسط دستگاه گوارش و یا طی مرحله عبور اول کبدی و یا در هر دو مرحله متابولیزه می‌گردد،

میزان تغییرات نیمه عمر پلاسمایی و سطح زیر منحنی (AUC) بسیار گسترده‌تر می‌باشد. جدول [۱] خلاصه تغییرات موجود در متابولیسم برخی از داروها در بین افراد مختلف و در یک فرد پس از تجویز آن داروها را نشان می‌دهد. همان طور که اشاره شد میزان تغییرات فردی در مورد داروهای فنیل بوتازون و آنتی‌پیرین به مراتب کمتر از استامینوفن است (۱).

### عوامل مؤثر بر متابولیسم کبدی داروها

عوامل محیطی مختلفی که باعث تغییر در متابولیسم داروها در یک فرد می‌گردد به عوامل داخلی (رژیم غذایی، تغییرات هورمونی، استرس...) و عوامل خارجی (تغییرات شبانه روز، فصل...) تقسیم می‌شوند. تعداد زیادی از ترکیبات شیمیایی که انسان با آنها در تماس است می‌توانند باعث تحریک و یا غیرفعال شدن آنزیم‌های کبدی که عهده‌دار متابولیسم داروها، مواد کارسینوژن و سایر مواد شیمیایی می‌باشند، گردند.

بررسی‌ها نشان می‌دهد که تمرینات شدید

ورزشی و پرورش اندام نیز از جمله عواملی هستند که می‌توانند موجب تغییر متابولیسم کبدی داروها گردند. هرچند در زمینه تأثیر تمرینات ورزشی بر روی سیستم آنزیمی متابولیسم کبدی داروها هنوز کارهای زیادی صورت نپذیرفته است ولی نتایجی که تاکنون به دست آمده است، نشان دهنده تغییرات چشمگیری است که در اثر این فعالیت در ظرفیت و عملکرد آنزیمی کبد روی می‌دهد. امروزه می‌دانیم که حتی تأثیر بسیاری از داروهای نیروزا نیز در اثر تمرینات شدید ورزشی کاهش می‌یابد (۱). براساس تحقیقی که بر روی ۳۴ دوندۀ ماراتن صورت گرفته است نشان داده‌اند که مصرف ایبوپروفن در هنگام فعالیت طولانی باعث افزایش نفوذپذیری دستگاه گوارش و در مواردی بروز عوارض گوارشی می‌گردد (۲).

### تمرینات سخت بدنی و متابولیسم کبدی

#### داروها

تأثیر تمرینات شدید ورزشی بر روی جریان خون کبدی از طریق استفاده از ایندوسیانین سبز

جدول ۱ - مروری بر ضرایب تغییرات بین فردی و درون فردی مربوط به متابولیسم چند دارو در انسان

فراسنج مورد بررسی	ضریب تغییرات بین فردی (a)	ضریب تغییرات درون فردی (b)	$\frac{b}{a}$
$t_{\frac{1}{2}}$ فنیل بوتازون	۱۷/۲۹	۸/۶۶	۰/۵
$t_{\frac{1}{2}}$ آنتی‌پیرین	۲۴/۲۹	۱۳/۴۹	۰/۵۶
$t_{\frac{1}{2}}$ استامینوفن	۴/۴۰	۱۹/۵	۴/۴۳
AUC استامینوفن	۵۴/۹۳	۵۸/۸۱	۱/۰۷

مورد بررسی قرار گرفته است. در سال ۱۹۷۴ نشان دادند که نیمه عمر ایندوسیانین سبز با انجام تمرینات بدنی زیادتر می‌گردد. با افزایش تمرینات بدنی کاهش جریان خون کبدی تا میزان ۶۰ درصد نیز گزارش شده است. این گزارش‌ها در مورد افرادی که ضمن قرار گرفتن در محیط گرم و انجام تعریق، فعالیت شدید انجام می‌دهند نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۱). بررسی دیگری نشان می‌دهد که تمرینات بسیار شدید بدنی در زنان می‌تواند باعث افزایش درازمدت میزان متابولیسم بعد از تمرینات (Post exercise) گردد و احتمالاً میزان اکسیداسیون چربی‌ها را نیز افزایش دهد (۳). در اینجا مطالعات انجام شده در مورد بعضی از داروها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

### لیدوکائین

بررسی‌های به عمل آمده نشان می‌دهند که غلظت پلاسمایی حالت پایدار لیدوکائین در اثر انجام تمرینات بدنی شدیدی که حداکثر اکسیژن مصرفی را تا ۶۰ درصد فزونی داده بود، افزایش یافته و این افزایش غلظت به مدت یک ساعت دوام داشت. این بررسی‌ها نشان می‌دهد که متابولیسم لیدوکائین، که یک داروی باکلیرانس بالا و حجم توزیع به‌طور نسبی کم است، با فعالیت‌های بدنی فقط برای مدت یک ساعت کاهش پیدا می‌نماید.

### آنتی‌پیرین

تحقیقات نشان داده است کلیرانس آنتی‌پیرین، که یک داروی دارای کلیرانس پایین و با ظرفیت دفع کبدی محدود می‌باشد، ضمن سه ساعت تمرین تغییر نمی‌کند. با این وجود، به دلیل کاهش حجم ظاهری توزیع آن نیز کاهش یافته

است. در صورتی که در کلیرانس آن تغییری ایجاد نگردیده است.

### دیازپام و آمیلوباربیتون

در تأیید مطالعات انجام شده درباره آنتی‌پیرین، در سال ۱۹۷۸ نشان داده شد که بیوترانسفورماسیون یک داروی دیگر با کلیرانس پایین، مانند دیازپام، نیز ضمن انجام تمرینات بدنی شدید دچار تغییر نمی‌گردد. این آزمایش بر روی چهار داوطلب که با استفاده از دوچرخه مجهز به نیروسنج، فعالیت شدیدی به مدت پنج دقیقه انجام می‌دادند، صورت گرفت. به طریق مشابهی کلیرانس پلاسمایی آمیلوباربیتون (داروی دیگری که دارای کلیرانس پایین است) نیز در طول تمرینات بدنی غیراختصاصی، بدون تغییر باقی ماند، درحالی که ثابت دفع آن کاهش یافت. جالب است که در این مورد حجم توزیع نیز افزایش پیدا کرد.

### دیگوکسین

فعالیت بدنی شدید باعث کاهش غلظت خونی حالت پایدار دیگوکسین تا حدود ۶۰ درصد می‌گردد. مطالعه بدین طریق صورت پذیرفته که غلظت پلاسمایی حالت پایدار در دو داوطلب در طول دو ساعت فعالیت بدنی طبیعی و دو ساعت استراحت کامل اندازه‌گیری و مقایسه شده است. غلظت خونی ثابت در حالت استراحت ۶۰ درصد بیشتر از حالت فعالیت بود. بنابراین، در بررسی‌های کینتیکی در مورد دیگوکسین، عامل فعالیت‌های بدنی که منجر به تغییر غلظت خونی آن می‌گردد، باید حتماً در نظر گرفته و شرایط نمونه‌گیری از این نظر نیز تأمین گردد در این

صورت ممکن است لازم شود تا در غلظت‌های درمانی این دارو نیز تجدید نظر شود. آنچه مسلم است این می‌باشد که ارتباط این کاهش غلظت با تغییر کوتاه مدت در متابولیسم کبدی دیگوکسین درست به نظر نمی‌رسد. در این بررسی کلیرانس کراتینین بدون تغییر باقی مانده و به نظر می‌رسد که این نتیجه به دست آمده به تغییر در اتصال دیگوکسین به بافت‌ها مربوط می‌باشد.

### سایر داروها

بررسی‌ها نشان داده‌اند که در اثر تمرینات بدنی شدید میزان حذف داروهای مثل پرالیدوکسیم، تتراسیکلین، داکسی‌سیکلین و سولفامتی‌زول تغییر می‌نماید. البته علت این پدیده را تغییر در حجم توزیع این داروها می‌دانند و نه تغییر در بیوترانسفورماسیون کبدی آنها.

### نتیجه‌گیری

بررسی اثر تمرینات بدنی شدید بر روی متابولیسم کبدی داروها تنها توسط چند نفر محقق و بر روی تعداد محدودی داوطلب انجام گرفته است. نتایج حاصل نشان می‌دهند که جریان خون کبدی در طول تمرینات بدنی شدید کاهش می‌یابد و این عمل باعث کاهش حذف کبدی داروهای با کلیرانس بالا مثل لیدوکائین می‌گردد. به هر حال، به نظر می‌رسد که در اثر تمرینات بدنی شدید، حذف داروهای با کلیرانس پایین مانند دیازپام، آنتی‌پیرین و آمیلوباربیتون تغییر نمی‌کند (۱).

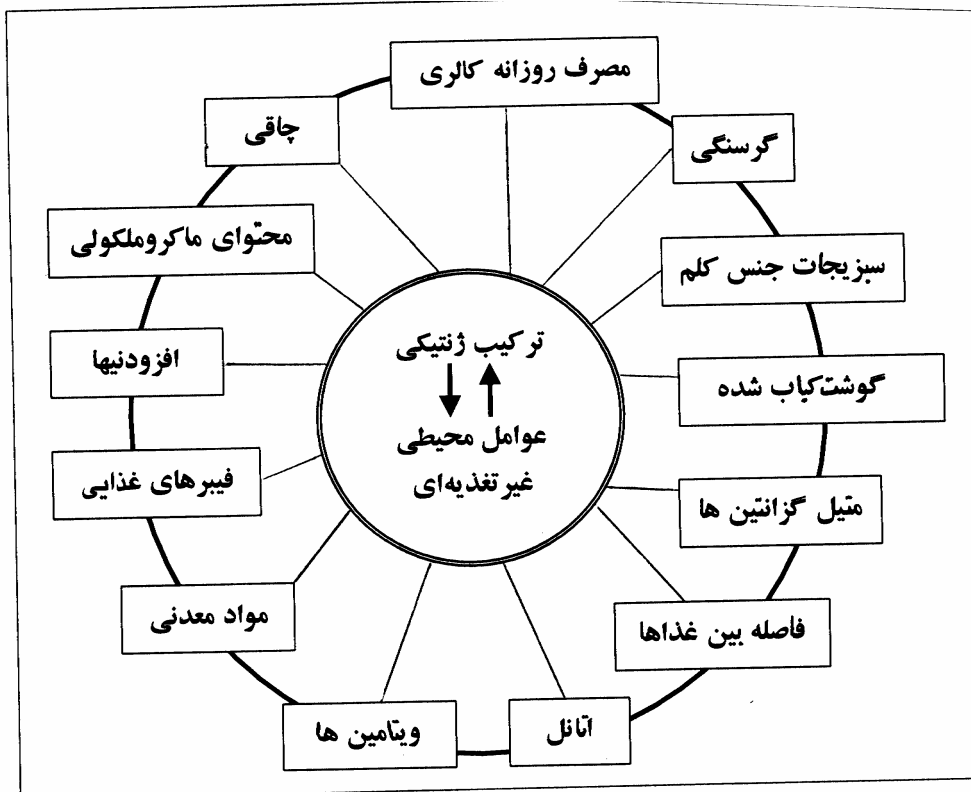
### تمرینات بدنی مداوم و متابولیسم کبدی داروها

بررسی‌های انجام شده در مورد آمینوپیرین

نشان داد که ثابت سرعت حذف آمینوپیرین در ۸ داوطلب ورزشکار تقریباً ۱/۴ برابر بیشتر از افراد معمولی می‌باشد. ثابت سرعت حذف آمینوپیرین با استفاده از روش تست تنفسی آمینوپیرین تعیین گردید.

در مطالعات دیگری که بر روی هشت دونه دو استقامت به عمل آمد، با وجودی که میزان تمرینات به حدی بود که متوسط ماکزیم اکسیژن مصرفی آنها ۴۴ درصد بیشتر از مقدار ماکزیم اکسیژن مصرفی گروه شاهد بود ولی هیچ‌گونه تغییری در متابولیسم آمینوپیرین، ظرفیت گالاکتوز و یا کلیرانس ایندوسیانین سبز مشاهده نگردید. از طرفی، چون مطالعات نشان داده است که مواد احیاکننده موجود در رژیم غذایی ممکن است بر کلیرانس آنتی‌پیرین تأثیر بگذارند. بنابراین، ممکن است علت عدم اختلاف در کلیرانس آمینوپیرین بین دو گروه، وجود اختلاف در میزان مواد القاکننده بر متابولیسم آنتی‌پیرین، موجود در رژیم‌های غذایی متفاوت مورد استفاده در دو گروه باشد.

یادآوری می‌شود که رژیم غذایی انسان از نقطه نظر تهیه، مواد شیمیایی تشکیل‌دهنده آن، حجم و زمان مصرف بسیار متنوع بوده و به همین ترتیب اثرات رژیم غذایی بر کینتیک داروها در داوطلبان با سن، جنس، وضعیت اجتماعی، سابقه ورزشی و محل زندگی بسیار متفاوت است. این اثرات در مورد یک فرد نیز می‌تواند در شرایط مختلف مثلاً در زمان و فصل‌های گوناگون متفاوت باشد، زیرا با تغییر فصل عوامل مختلف دخالت‌کننده در رژیم غذایی تغییر می‌کند و باعث بروز تغییراتی در کینتیک داروها می‌گردند (نمودار ۱).



نمودار ۱ - عوامل مربوط به رژیم غذایی که می‌توانند پاسخ به دارو را تحت تأثیر قرار دهند.

کلیرانس داروها می‌باشد. با این وجود، اطلاعاتی در زمینه عوامل مؤثر بر متابولیسم دارو در داوطلبان از قبیل، مصرف دخانیات، الکل، قهوه یا رژیم غذایی مخصوص در دسترس نبود. فقدان این نوع اطلاعات، مقایسه متابولیسم دارو را در دو گروه با اشکال مواجه می‌کند. مطالعات به عمل آمده در مورد بازیکنان هندبال زن نمایانگر آن است که در اثر انجام تمرینات مربوط فقط تغییر اندکی در نیمه عمر آنتی‌پیرین حاصل می‌گردد. البته این امکان وجود دارد که این ورزشکاران به‌طور کلی و در طول مدت بررسی

در یک بررسی دیگر نیمه‌عمر آنتی‌پیرین و اسپیرونولاکتون در ورزشکاران حرفه‌ای، دانشجویان رشته تربیت بدنی و دیگر دانشجویان مقایسه گردید. نیمه‌عمر هر دو دارو در ۱۸ ورزشکار از همه کوتاه‌تر بود، پس از آن نیمه‌عمر مربوط به ۱۹ دانشجوی رشته تربیت بدنی قرار داشت و طولانی‌ترین نیمه‌عمر آنتی‌پیرین مربوط به ۲۴ دانشجوی معمولی دانشگاه بود. نتایج نشان می‌دهند که اختلاف موجود در نیمه‌عمرهای آنتی‌پیرین و اسپیرونولاکتون به دلیل اختلاف موجود در

این مسأله در یک وضعیت بدنی مناسب و ثابت قرار داشته‌اند. چهارده دانشجوی تربیت بدنی در شروع دوره تحصیلی و در طول دوره مورد مطالعه قرار گرفتند، در این دانشجویان میزان ماکزیمم اکسیژن مصرفی به‌طور مرتب اندازه‌گیری می‌شد و کلیرانس بزاقی آنتی‌پیرین و تست تنفسی آمینوپیرین به عنوان معیاری جهت مشخص نمودن متابولیسم کبدی دارو مورد استفاده قرار گرفت. این بررسی‌ها قبل از دوره، سه و شش ماه پس از شروع دوره انجام گرفت. پس از سه ماه حداکثر میزان اکسیژن مصرفی به‌طور متوسط ۶ درصد بیشتر شده بود و میزان متابولیسم آنتی‌پیرین و آمینوپیرین به ترتیب ۱۲ و ۱۳ درصد افزایش یافته بود.

علیرغم اختلافات موجود بین افراد مختلف ارتباط قابل توجهی بین میزان تغییرات در حداکثر اکسیژن مصرفی و تغییر کلیرانس آنتی‌پیرین وجود دارد، ولی این ارتباط در مورد آمینوپیرین چندان چشمگیر نمی‌باشد (نمودار ۲).

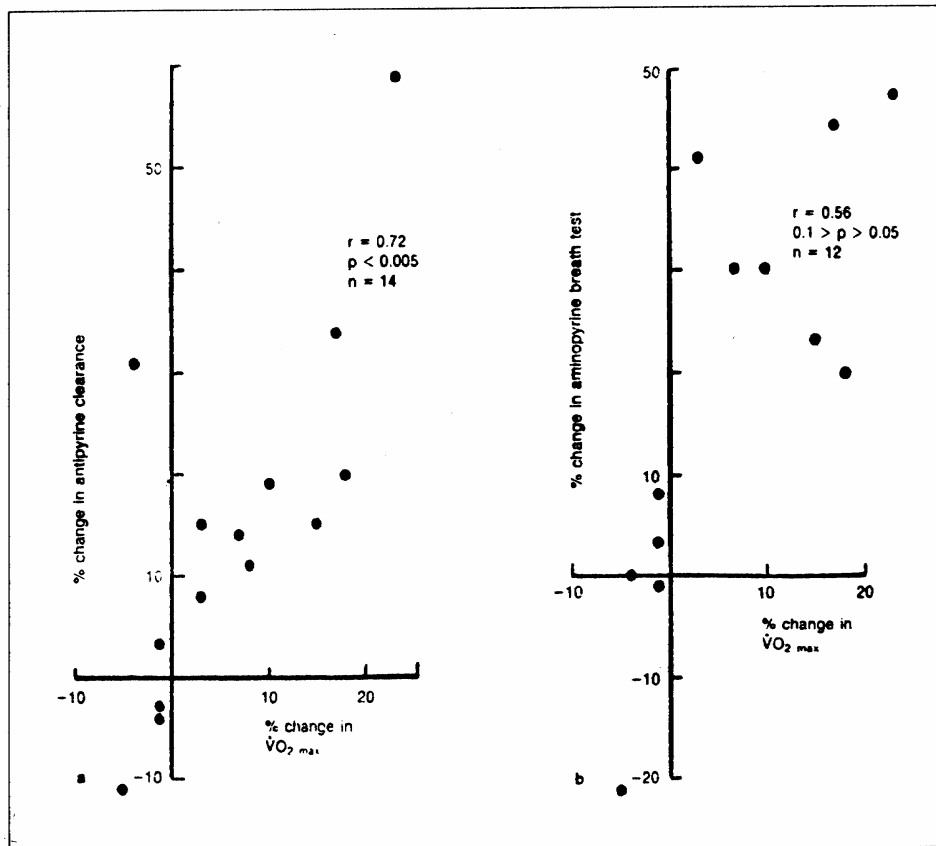
در این مطالعات تغییرات فیزیکی داوطلبان به‌طور مرتب اندازه‌گیری و از خود آنها به عنوان شاهد استفاده شده است. بنابراین، با توجه به احتمال تأثیر رژیم غذایی بر روی نتایج حاصل، ایرادهای موجود در بررسی‌های قبلی برطرف گردیده است. نتایج حاصل نشان دادند که ماکزیمم مقدار اکسیژن مصرفی با میزان فعالیت بدنی متناسب بوده و بین ۵ تا ۲۳ درصد افزایش یافته است (نمودار ۲). البته چنانچه افرادی با فعالیت کم یا معمولی، فعالیت بدنی را افزایش دهند، در این حالت حداکثر میزان اکسیژن مصرفی می‌تواند ۱۵ تا ۲۰ درصد افزایش یابد. به

هر حال، نتایج به‌دست آمده کمتر از میزان پیش‌بینی شده بود، زیرا این داوطلبان قبلاً نیز به فعالیت ورزشی می‌پرداخته‌اند و با شروع آزمایش حداکثر اکسیژن مصرفی آنها تنها اندکی افزایش یافته بود. به هر حال، تغییرات ماکزیمم اکسیژن مصرفی تقریباً با دو برابر شدن سرعت متابولیسم آنتی‌پیرین و آمینوپیرین همراه بوده است (نمودار ۲).

به‌طور کلی، بررسی‌های به‌عمل آمده نمایانگر آن هستند که کلیرانس آنتی‌پیرین در داوطلبی که چندین هفته مشغول انجام تمرینات بدنی بوده، افزایش می‌یابد. بررسی‌های دیگر در مورد اثر تمرینات بدنی مداوم بر روی متابولیسم کبدی داروها نشان می‌دهند که تمرینات تناسب اندام باعث افزایش سرعت بیوترانسفورماسیون کبدی داروهای با کلیرانس پایین مانند آنتی‌پیرین و آمینوپیرین می‌گردد. در مورد داروهای با کلیرانس بالا با توجه به این‌که مطالعات انجام شده در مواردی نشان دهنده افزایش سرعت کلیرانس اسپیرونولاکتون و در موارد دیگر نمایانگر عدم تغییر کلیرانس ایندوسیانین سبز می‌باشد، نمی‌توان نتیجه گرفت که بیوترانسفورماسیون داروهای با کلیرانس بالا نیز با تمرینات اندام یا به عبارتی تمرینات بدنی تغییر می‌نمایند (۱).

#### نتیجه‌گیری و موارد استفاده در درمان

اجرای یک برنامه تمرینات بدنی شدید در افراد با فعالیت کم ممکن است به‌طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش متابولیسم داروها گردد. این تغییر در مورد داروهای با ضریب درمانی پایین مانند تنوفیلین و داروهای



نمودار ۲- ارتباط بین تغییرات نسبی حداکثر مصرف اکسیژن ( $VO_2 \max$ ) ۱۴ داوطلب سالم طی ۳ ماه تمرینات بدنی و تغییر نسبی مربوط به متابولیسم: (a) آنتی پیرین (b) آمینوپیرین

مقدار آنزیم‌های میکروزومی کبدی افزایش پیدا می‌کنند.

در مطالعات قبلی که بر روی اثر عوامل فردی بر روی متابولیسم کبدی داروها انجام شده است گاهی نتایج حاصل ضد و نقیض بوده‌اند. علت این مسأله ممکن است تفاوت در میزان فعالیت پرورش اندام داوطلبان باشد که معمولاً مورد توجه قرار نمی‌گرفته است. مطالعات انجام شده بر روی انسان و حیوانات

ضدصرع ممکن است باعث تغییر در اثرات درمانی و میزان سمیت دارو گردد.

هنوز معلوم نیست که افزایش فعالیت آنزیم‌های میکروزومی که با بهبود تناسب اندام همراه است به دلیل افزایش محتوای آنزیمی میکروزومی است و یا این‌که در اثر تغییر عملکردهای دیگر کبد می‌باشد.

البته شواهدی وجود دارد که پس از افزایش فعالیت بدنی برای مدت طولانی، هم فعالیت و هم

مشخص نموده است که تمرینات بدنی باعث ایجاد تغییر در عملکرد غده تیروئید، هورمونهای جنسی و کورتیزل متابولیسم لیپوپروتئین می‌گردد. عمل بیوترانسفورمسیون لیپوپروتئین‌ها، تیروکسین، هورمون‌های جنسی و کورتیزول با سیستم آنزیمی میکروزومی کبد انجام می‌گیرد. نحوه تغییر بیوترانسفورمسیون این ترکیبات در اثر استفاده از مواد افزایش دهنده فعالیت آنزیم‌های میکروزومی کبدی شبیه تغییرات ایجاد شده در اثر فعالیت‌های ورزشی است. در نتیجه، احتمال دارد که تغییر فعالیت آنزیم‌های میکروزومی کبدی که با تغییر در تناسب اندام و تغییر غلظت هورمون‌ها و لیپوپروتئین‌ها همراه است بتواند منجر به کاهش خطر بروز حالات آتروماتوز گردد. مشاهده قطع قاعدگی در زنان دارای فعالیت بدنی بسیار زیاد ممکن است مربوط به افزایش بیوترانسفورمسیون کبدی استروژن‌ها باشد. به همین ترتیب ممکن است کاهش دانسیته استخوانی در زنان دهنده استقامت که مسیرهای طولانی را می‌دوند، مربوط به افزایش کاتابولیسم ویتامین D در سیستم آنزیم‌های میکروزومی القا شده باشد. این پدیده شبیه به نرمی استخوان (استئومالاسی) ملاحظه شده در بیماران تحت درمان با القاکننده‌های فعالیت آنزیم‌های میکروزومی می‌باشد (۱). تمرینات شدید بدنی در بچه‌ها می‌تواند موجب برهم خوردن نسبت مصرف چربی و کربوهیدرات گردد، یعنی این افراد در مقایسه با حالت عادی مقدار چربی بیشتری را مصرف می‌کند (۴). به همین ترتیب، بعضی از تغییرات ناشناخته بیولوژیک در رابطه با فعالیت‌های بدنی نیز می‌تواند به تغییرات ایجاد شده در فعالیت آنزیم‌های میکروزومی مربوط

باشد (۵). تحقیقات آینده در این زمینه می‌تواند صحت این فرضیه را تأیید و یار د نماید.

### نتیجه‌گیری کلی

میزان بسیاری از ترکیبات موجود در پلاسما (مانند گلوکز، لاکتات،...) پس از تمرینات بدنی دچار تغییر می‌گردد. در مورد داروها نیز با یک نگاه کلی به بررسی‌های انجام شده چنین استنباط می‌گردد که گرچه هنوز دلایل کافی برای اثبات تأثیر ورزش بر متابولیسم همه داروها وجود ندارد، در تعیین رژیم دارویی برای افرادی که به‌طور دایم به حرکات ورزشی می‌پردازند، باید دقیق‌تر عمل نمود. این مسأله به‌خصوص برای داروهایی که دارای شاخص درمانی پایینی هستند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۴).

### منابع:

1. Dossing M. Effect of acute and chronic exercise on hepatic drug metabolism. Clin Pharmacokin. 1985;10:426-431.
2. Smetanka RD. Lambert GP. Murray R. Intestinal permeability in runners in 1996 Chicago Marathon. Int J Sport Nutr Exerc Metabol. 1999;9:426-433.
3. Osterberg KL. Melby CL. Effect of acute exercise on post exercise oxygen consumption and resting metabolism rate in young women. Int J Sport Nutr Exerc Metabol. 2000;10(1):71-81.
4. Duncan GE. Howley ET. Substrate metabolism during exercise in children and crossover concept. Pediat Exer Sci. 1999;11(1):25-33.
5. Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. Pharmacol Rev. 1997;494:369-379.
6. Ball D. Maughan RJ. The effect of sodium citrate ingestion on the metabolic response to intense following diet manipulation in man. Exp Physiol. 1997;82:1041-1056.